

Renato Sotto-Mayor<sup>1</sup>

## Cancro do pulmão em não fumadores\*

5.<sup>as</sup> Jornadas de Pneumologia da Madeira, Funchal, 14 a 16 de Junho de 2007

### Introdução

O cancro do pulmão (CP), doença neoplásica praticamente desconhecida no final do século XIX (Sotto-Mayor R. *Rev Port Pneumol* 2006; XII:401-446), atingiu na actualidade proporções alarmantes, com uma mortalidade mundial de um milhão de doentes cada ano, prevendo-se que a mesma vá aumentando ainda nesta primeira metade do século XXI, o que se deve ao crescente consumo do tabaco a que se vem assistindo nos últimos cem anos (WHO, *The Tobacco Atlas*, 2002).

Apesar de ter uma etiologia multifactorial, o responsável *major* desta neoplasia é o fumo do tabaco (85-90% dos casos em ambos os sexos), desenvolvendo CP 20% dos fumadores. Os fumadores apresentam um risco 22 vezes maior do que os não fumadores (NF) de morrerem por CP, comprovando-se essa relação em todos os grupos histológicos, embora seja menos forte com os adenocarcinomas e, em especial, com os carcinomas bronquíolo-alveolares/CBA (Thun MJ *et al.* *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1580-6/Zandwijk N van. *Eur Respir Mon* 2001; 17:13-33/ Furak J *et al.* *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 818-23).

Mas nem todos os doentes com CP são ou foram fumadores, o que acontece em 10-15% dos casos nos EUA (Jemal A *et al.* *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106-30), ocupando esta neoplasia naquele país o 1.º lugar como causa de morte por cancro (fumadores) e o 6.º quando se restringe o estudo aos NF (Gazdar AF. *Educational Book*, ASCO 2005).

É defendido (Thun MJ *et al.* *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:691-9) que nos NF a susceptibilidade para o CP é semelhante em ambos os sexos, contrariamente ao que ocorre com os fumadores, em que, para uma mesma carga tabágica, o risco parece ser maior na mulher do que no homem (Risch *et al.* *Am J Epidemiol* 1993; 138: 281-293/ Zang & Wynder. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 183-192), facto este que não foi confirmado por um estudo europeu (Kreuzer *et al.* *Br J Cancer* 2000; 82: 227-233). A incidência do CP em NF variou pouco nos últimos 40 anos (Thun MJ *et al.* *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:691-9), existindo um predomínio nítido no sexo feminino, como se constata nos dados provenientes dos EUA em que ocorre em 14,8-20,8/100 000 habitantes/ano na mulher e em 4,8-13,8/100 000

<sup>1</sup> Chefe de Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Maria, Lisboa.  
renato.sottomayor@hsm.min-saude.pt

\* Texto em parte apresentado nas 5.<sup>as</sup> Jornadas de Pneumologia da Madeira, Funchal, 16 de Junho de 2007

habitantes/ano no homem (Wakelee HIA *et al.* JCO 2007; 25:472-8).

Com maior frequência (4 a 5 vezes mais) no sexo feminino (Jänne BA. Educational Book, ASCO 2007, pp 401-5), encontra-se uma maior percentagens de mulheres com idade superior a 55 anos do que homens (Thun MJ *et al.* J Natl Cancer Inst 2006; 98:691-9), sendo a mortalidade ajustada à idade semelhante em ambos os sexos (Thun MJ *et al.* J Natl Cancer Inst 2006; 98:691-9).

Em geral, dos quatro grupos histológicos mais frequentes no CP, os adenocarcinomas e os carcinomas de grandes células costumam ser mais periféricos e os restantes mais centrais (Rozengurt E. Curr Opin Oncol 1999; 11:116-22). Em ambos os sexos predominam os adenocarcinomas (60%) nos NF (e os CBA no sexo feminino) e, dado que os carcinomas pulmonares de pequenas células são muito mais raros nos NF, vamos limitar a presente discussão aos carcinomas pulmonares de não pequenas células/CPNPC (Rosenow EC, Carr DT. CA Cancer J Clin 1979; 29:233-45).

### Factores de risco

Como factor de risco em NF tem-se dado especial atenção ao tabagismo passivo (TP), desde que se comprovou um aumento de risco de CP em mulheres não fumadoras, esposas de grandes fumadores (Hirayama T. Br Med J 1981; 282:183-5), risco confirmado por estudos epidemiológicos posteriores (Browm K. Environmental Protection Agency, Washington, 1992), sendo mesmo quantificado um aumento de 20% (Wu A. NCI, Bethesda, 1999). Outros trabalhos apontaram um aumento de risco de CP de 35% no sexo masculino e de 25% no sexo feminino, em relação aos não expostos ao TP (*International Agency for Research*

*on Cancer*, IARC, 2004), havendo uma meta-análise de 19 estudos em mulheres NF que também defendeu um aumento de risco de 20% (Vineis P *et al.* J Natl Cancer Inst 2004; 96:99-106). Contudo, o estudo EPIC, realizado na Europa em 500 000 voluntários de 10 países, não confirmou os dados anteriores, sendo a evidência actual de que o tabagismo passivo terá um papel modesto neste contexto, pelo que há necessidade de alargar os estudos para se poder encontrar significado estatístico (Vineis P. *et al.* BMJ 2005; 330: 277).

Especialmente em mulheres chinesas, tem-se estudado o papel da exposição a fumos nas cozinhas, provenientes de petróleo, carvão, óleos alimentares e outros produtos, constata-se que haverá um aumento de risco de CP (ou não) conforme as publicações (Subramanian J, Govidan R. JCO 2007; 25: 561-70). As doenças pulmonares prévias, como doenças obstrutivas das vias aéreas, tuberculose pulmonar, enfarte pulmonar ou doenças fibrosantes do pulmão também têm sido associadas (em fumadores e NF) a um maior risco de CP (Samet JM *et al.* Am Rev Respir Dis 1986; 134:466-70/ Osann K *et al.* Cancer Res 1991; 51:4893-7/ Schabath MB *et al.* Am J Epidemiol 1992; 161:412-22/ Wu A *et al.* Am J Epidemiol 1995; 141:1023-32/ Hubbard R *et al.* Am Rev Respir Crit Care Med 2000; 161: 5-8/ Brenner AV *et al.* Int J Epidemiol 2001; 30: 118-24/ Turner MC *et al.* Am J Respir Crit Care Med 2007; 176:285-90).

A história familiar de cancro do tracto respiratório acompanha-se de um aumento de risco de CP (adenocarcinomas), especialmente em mulheres NF (Wu A *et al.* Am J Epidemiol 1996; 143:535-42) e do aparecimento de CP em grupos etários mais jovens (40-59 anos), o que sugere um determinismo genético (Schwartz A *et al.* Am J Epidemiol 1996; 144:554-62).

Essa susceptibilidade relaciona-se com uma transmissão autossómica dominante (Sellers T. *et al.* J Natl Cancer Inst 1990; 82: 1272-9/ Yang P. *et al.* Genet Epidemiol 1999; 17: 253-73), tendo sido identificado um *locus* de maior susceptibilidade no cromossoma 6q23-25 que implicará um aumento marcado de risco para o CP, mesmo na presença de pequenas exposições ao fumo de tabaco (Bailey-Wilson JE *et al.* Am J Human Genet 2004; 75:460-74). Também foram identificadas mutações do gene EGFR (T790M) em doentes com CPNPC de uma mesma família, questionando-se se esse factor será o determinante de um maior risco para aquela neoplasia (Bell OW *et al.* Nat Genet 2005; 37:1315-6).

Essa susceptibilidade genética herdada foi ainda relacionada com os polimorfismos genéticos que “controlam” o metabolismo dos produtos inalados do fumo do tabaco (Sotto-Mayor R. Rev Port Pneumol 2004; X, 1, supl 1: S67-S78), tendo-se encontrado uma relação entre o polimorfismo CYP1A1 no exão 7 e CP em NF (Le Marchand LC *et al.* Cancer Causes Control 2003; 14:339-46) e constatado que na presença do genotipo GSTM1 nulo se detecta um maior risco de CP em mulheres NF (Kiyohara C *et al.* Int J Cancer 2003; 107:139-44) e em caso de TP (Bennett WP *et al.* J Natl Cancer Inst 1999; 91: 2009-14).

Outros factores de risco a ter em conta dizem respeito à exposição ocupacional ou ambiental a produtos potencialmente carcinogénicos, como o radão, o crómio, o níquel, os asbestos, o arsénico, o clorido de vinilo e tantos outros, que se tem relacionado com um aumento de risco de CP, em fumadores e NF, por mecanismos etiopatogénicos nem sempre esclarecidos (Bilello KS *et al.* Clin Chest Med 2002; 23:1-25/ Subramanian J, Govindan R. JCO 2007; 25:561-70).

Como o CP em NF afecta mais frequentemente o sexo feminino (Ayesha B, Cerfolio RJ. Chest 2007;132:185-92), tem-se estudado o papel de factores hormonais neste contexto (Sotto-Mayor R. Rev Port Pneumol 2006; XII:545-561), nomeadamente o dos receptores de estrogénios (ER $\alpha$  e ER $\beta$ ). No sexo feminino, encontrou-se um aumento de expressão de receptores de estrogénios no pulmão normal e em linhas celulares de CP, sendo a variante ER $\beta$  a mais frequente; situa-se no cromossoma 14, a sua activação leva à diferenciação de tecidos estrogénio-sensíveis e constatou-se que o  $\beta$ -estradiol induz a proliferação de células de CPNPC, o que é contrariado pelos anti-estrogénios (Beattie C *et al.* Cancer Res 1985; 45:4206-14/ Canver CC *et al.* J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 108:153-7/ Stabile LP *et al.* Cancer Res 2002; 62: 2141-50).

O seu valor na carcinogénese brônquica não está esclarecido, mas sabe-se que são promotores tumorais, que levam a alterações cromosómicas, que determinam mutações genéticas e proliferação de células de CP (adenocarcinomas), com provável mediação dos ER $\beta$  (Beattie C *et al.* Cancer Res 1985; 45:4206-14/ Stabile LP *et al.* Cancer Res 2002; 62: 2141-50/ Omoto Y *et al.* Biochem Biophys Res Commun 2001; 285:340-7/ Hershberger PA *et al.* Cancer Res 2005; 65:1598-605).

Por outro lado, fitoestrogénios, como a soja, têm um efeito protector para o CP, por competição nos receptores estrogénios; a menopausa precoce (antes dos 40 anos) acompanha-se de menor risco para o CP; na pré-menopausa os tumores costumam ser mais extensos (TNM), com maior frequência são adenocarcinomas e a cirurgia, quando possível, é mais alargada sendo a mortalidade muito semelhante à dos doentes masculinos mais

jovens; na pós-menopausa, as doentes apresentam uma taxa de mortalidade menor do que a que ocorre em doentes do sexo masculino de grupos etários mais velhos, dados que abonam a favor do seu eventual papel na carcinogénese brônquica (Taioli E, Wynder EL. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:869-70).

Estudou-se ainda a importância da terapêutica estrogénica de substituição, havendo dados que apontam para um maior risco de CP (adenocarcinomas, mas não nas NF) em mulheres a fazer esses fármacos (Taioli E, Wynder EL. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:869-70), com menores taxas de sobrevivência (Ganti AK *et al.* *JCO* 2006; 24:59-63), mas outros autores não confirmaram esse aumento de risco (Blackman JA *et al.* *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 561-7), defendendo-se mesmo que haveria uma diminuição de risco de 35% (Schabath MB *et al.* *Clin Cancer Res* 2004; 10:113-23), questionando-se, deste modo, o verdadeiro papel dos estrogénios na etiopatogénese do CP. Estabeleceu-se igualmente uma relação entre os hábitos dietéticos e o CP, o que tem a ver com diferenças epidemiológicas e demográficas das populações estudadas, sabendo-se que uma dieta rica em gorduras e pobre em vegetais e fruta se acompanha de aumento de risco para o CP; curiosamente, num trabalho recente, comprovou-se que as estatinas diminuem 55% o risco de CP, o que não se relacionou com os hábitos tabágicos (Khurana V *et al.* *Chest* 2007; 131:1282-8); foi comprovado que os  $\beta$ -carotenos naturais protegem mais as mulheres (NF) do que os homens para o CP (Michaud DS *et al.* *Am J Clin Nutr* 2000; 72:990-7) e que a fruta, a soja ou o chá verde tinham um efeito protector em mulheres chinesas (Zhong L *et al.* *Epidemiol* 2001; 12:695-700).

A possível ligação do CP à infecção pelo papiloma-vírus humano (HPV) baseia-se na relação com o carcinoma epidermóide do pulmão em mulheres com história prévia de carcinoma cervical uterino (Henning EM *et al.* *Acta Oncol* 1999; 38:639-47) e na detecção de HPV (ADN) em amostras tumorais de doentes asiáticas, que foi encontrado em percentagens mais altas em NF (Cheng Y-W *et al.* *Cancer Res* 2001; 61:2799-803/Syrjanen KJ. *J Clin Pathol* 2002; 55:885-91/Cheng YC *et al.* *Cancer* 2004; 101:1428-36). Foi detectada em muito menor percentagem em doentes ocidentais (Bohlmeier T *et al.* *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 18:265-9) e questiona-se a sua relação etiopatogénica com o CBA, já que é sabido que o HPV é o responsável pela adenomatose pulmonar bovina, doença neoplásica semelhante, do ponto de vista patológico, ao CBA humano (Mornex JV *et al.* *Curr Top Microbiol Immunol* 2003; 275:225-48).

### Alterações genómicas e proteómicas

Numa perspectiva multifaseada da carcinogénese brônquica, que consiste na acumulação sucessiva de mutações até ao cancro invasivo, encontram-se algumas diferenças genómicas e proteómicas nos CPNPC, em fumadores e NF, podendo apontar-se algumas como a raras alterações cromossómicas que ocorrem nos NF quando nos fumadores são frequentes, o baixo índice de metilação nos NF face ao alto índice nos fumadores, mutações EGFR comuns em NF e raras em fumadores, enquanto as mutações *K-ras* são raras nos NF e frequentes nos fumadores (Jänne PA. *Educational Book, ASCO* 2007, pp 401-5), tendo sido revistas e quantificadas num trabalho recente (Subramanian J, Govindan R. *JCO* 2007; 25:561-70).

Algumas são comuns às que ocorrem nos CPNPC de fumadores; umas diferenças são *explicáveis* (nos NF) pela não exposição habitual ao fumo do tabaco, como as variações no espectro mutacional de p53, a ausência de mutações K-*ras* e a frequência da inactivação dos genes pela hipermetilação, enquanto outras *não são explicáveis*, como a ausência de frequência do ganho de ADN em 16p e as mutações EGFR, o que faz sugerir que, na ausência de activação K-*ras*, nos NF activar-se-ia a via EGFR (Subramanian J, Govindan R. JCO 2007; 25:561-70).

A constatação dessas diferenças entre NF e fumadores com CP sugere uma etiologia multifactorial desta neoplasia (susceptibilidade genética herdada, factores ambientais, hormonais, e outros factores, alguns deles eventualmente desconhecidos) e aponta para uma carcinogénese comum à que ocorre nos fumadores, mas que nos NF terá vias próprias; o CP em NF será uma entidade molecular distinta com diferenças clínicas, prognósticas e na abordagem terapêutica (Subramanian J, Govindan R. JCO 2007; 25:561-70/ Gazdar AF. Educational Book, ASCO 2005, pp 619-25).

### Clínica

Neste contexto, é sabido que o CP nos NF tem uma localização periférica preferencial, o que se repercute na respectiva apresentação clínica e imagiológica, que predominam os adenocarcinomas (60%) e os carcinomas de grandes células (Rosenow EC, Carr DT. CA Cancer J Clin 1979; 29:233-45), que os doentes apresentam menos comorbilidades (não fumam), um melhor *performance status* (ECOG) e uma melhor capacidade em tolerar a quimioterapia/QT (Toh C-K *et al.* JCO 2006; 24:2245-51).

No que se refere a eventuais diferenças no estadiamento anatómico (TNM) na apresentação da doença em NF, elas não foram encontradas nos adenocarcinomas (Nordquist LT *et al.* Chest 2004; 126:345-51), enquanto noutro estudo se encontrou uma maior percentagem de estádios IV em NF (Dibble R *et al.* JCO 2005; 23:683s), mas não é certo que elas existam (Subramanian J, Govindan R. JCO 2007; 25:561-70).

Em relação a prováveis diferenças na sobrevivência, num estudo em adenocarcinomas (n=654) encontraram-se melhores taxas em NF (aos cinco anos: NF=23% fumadores=16%,  $p < 0,004$ ; não ajustadas aos estádios e ao tipo de tratamento) em doentes do sexo feminino e nos estádios mais precoces da doença (Nordquist LT *et al.* Chest 2004; 126:345-51).

Noutro estudo (n=833), com 88% de doentes asiáticos, também foi encontrada uma sobrevivência global superior nos NF (10,8% em NF *vs* 7,7% em fumadores,  $p=0,0003$ ), tendo-se verificado essa vantagem em todos os estádios (mais pronunciada nos estádios I e II) e um menor risco de os NF morrerem por CP, apresentando menos comorbilidades, melhor *performance status* e melhor tolerância à QT (Toh C-K *et al.* JCO 2006; 24:2245-51).

Um estudo recente (Ayesha B, Cerfolio RJ. Chest 2007; 132:185-92) revelou que o CP nos NF costuma ocorrer em doentes mais jovens e no sexo feminino, encontrando-se mais vezes tumores mal diferenciados, com valores superiores de maxSUV em exames com PET, e que nos estádios precoces aqueles apresentam uma melhor sobrevivência do que nos fumadores; nesse mesmo estudo, os fumadores com uma carga tabágica  $\geq 20$  UMA apresentaram pior prognóstico.



### Resposta à terapêutica sistémica

No que se refere à QT, os dados são limitados. Não parece existirem taxas de resposta diferentes nos NF, conforme foi demonstrado num pequeno estudo retrospectivo, que incluiu vários esquemas terapêuticos (Toh C-K *et al.* Chest 2004; 126:1750-6) ou, mais recentemente, com o estudo TRIBUTE, no braço que fez carboplatina e paclitaxel (mais placebo), sem erlotinib (Herbst RS *et al.* JCO 2005; 23:5892-9).

Contudo, com os inibidores EGFR-TK, como o gefitinib ou o erlotinib, encontram-se diferenças significativas em doentes anteriormente submetidos a QT de 1.ª linha, com aumento das taxas de resposta em NF, o que se repercute num aumento das sobrevidas neste grupo (Miller VA *et al.* JCO 2004; 22:1103-9). No estudo ISEL (com gefitinib *vs* placebo, em doentes anteriormente submetidos a QT de 1.ª linha e que recidivaram ou progrediram), assistiu-se a um aumento das taxas de respostas no grupo dos NF, mas sem aumento da sobrevivência global dos doentes avaliados, o que motivou a retirada do gefitinib, nos EUA e na Europa do tratamento dos CPNPC (Thatcher N *et al.* Lancet 2005; 366:1527-37). Nos NF (assim como nos doentes asiáticos, mas não nos adenocarcinomas), verificou-se um aumento significativo da sobrevivência (8,9 meses no grupo do gefitinib *vs* 6,1 meses no grupo placebo;  $p=0,012$ ).

Também com o erlotinib, em doentes anteriormente submetidos a QT de 1.ª linha (estudo BR.21), encontrou-se um aumento de taxas de resposta no grupo que fez aquele inibidor EGFR (8,9%) *vs* o que fez placebo (1%;  $p<0,001$ ), sendo nos NF de 24,7 % e nos fumadores de 3,9% ( $p<0,001$ ); a sobrevivência foi vantajosa no grupo do erlotinib (6,7

meses) *vs* o do placebo (4,7 meses;  $p<0,001$ ), com benefício significativo (regressão de Cox) para o erlotinib, os adenocarcinomas, os NF e os asiáticos (Shepherd FA *et al.* NEJM 2005; 353:123-32).

O estudo TRIBUTE, feito em doentes sob terapêutica de 1.ª linha de QT (carboplatina e paclitaxel) com ou sem erlotinib (seguido de placebo ou erlotinib em manutenção), foi negativo na globalidade mas não no grupo dos NF a fazer erlotinib, quer no que se refere às taxas de resposta, quer na sobrevida, *vs* placebo (Miller VA *et al.* Proc ASCO 2004; 23:628, abstract 7061/ Herbst RS *et al.* JCO 2005; 23:5892-9).

Como possíveis razões para essas diferenças nas respostas aos inibidores EGFR nos NF *vs* fumadores, apontou-se o facto de as mutações EGFR, que são frequentes nos NF, serem marcadores de resposta a esses produtos, enquanto as mutações K-*ras*, raras nos NF, serem marcadores de resistência (Jänne PA. Educational Book, ASCO 2007, pp 401-5). Por outro lado, o próprio fumo do tabaco poderá reduzir a exposição ao erlotinib por via da indução enzimática (Hamilton M *et al.* Proc Am Assoc Cancer Res 2005; 43, abstract 6165).

### Considerações finais

Em última análise, as diferenças encontradas no CPNPC dos NF terão a ver, nesse grupo de doentes, com vias próprias no processo multifaseado que caracteriza a carcinogénese brônquica (Mitsudom T, Yatabe Y. Educational Book, ASCO 2007, pp 406-10). Com os dados à nossa disposição, temos que considerar o CPNPC dos NF como uma entidade distinta, em cuja patogénese poderão estar implicados carcinogénicos ainda não identificados.

Sendo o tabagismo passivo considerado um factor etiológico *major* no CPNPC dos NF, não se compreende como existem essas diferenças moleculares e clínicas neste grupo de doentes. As suas particularidades conferem-lhe a possibilidade de serem alvo de opções terapêu-

ticas próprias, de inibidores EGFR ou de outros em desenvolvimento, havendo a necessidade de aprofundar os nossos conhecimentos nesta área da pneumologia oncológica, para benefício dos fumadores e dos não fumadores.